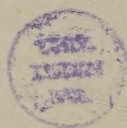


Hans Thomas Schmidt

UNTERSUCHUNGEN
ZUR SPEICHERUNG VON ^{99m}
TECHNETIUM-SCHWEFEL-KOLLOID
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER
VIRUSHEPATITIS UND PATIENTEN
MIT KOMPENSIERTER LEBERZIRRHOSE

Diss. München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Gustav Paumgartner

UNTERSUCHUNGEN ZUR SPEICHERUNG VON ^{99m}
TECHNETIUM-SCHWEFEL-KOLLOID BEI PATIENTEN MIT
CHRONISCHER VIRUSHEPATITIS UND PATIENTEN
MIT KOMPENSIERTER LEBERZIRRHOSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Thomas Schmidt
aus
Immenstadt i. Allgäu

München 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Eisenburg
Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Paumgartner
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. PATIENTEN UND METHODEN	5
I. Patienten	5
II. Methoden	9
1. Durchführung des Leber-Uptake-Tests	9
2. Durchführung des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests	12
3. Bestimmung der postprandialen Veränderungen der Gallensäurenspiegel im Serum	14
4. Untersuchte Laborparameter	15
5. Statistisches Verfahren	16
C. ERGEBNISSE	16
I. Einzeldarstellungen der Ergebnisse	16
1. Leber-Uptake-Test	16
2. ^{14}C -Aminopyrin-Atemtest	23
3. Postprandiale Veränderungen der Serumgallen- säurenspiegel	25
4. Untersuchte Laborparameter	26
II. Statistische Auswertung der Ergebnisse	28
1. Korrelationsverhältnisse	28
2. Diskriminanzanalysen	31
D. DISKUSSION	35
E. ZUSAMMENFASSUNG	42
F. LITERATURVERZEICHNIS	44
G. DANKSAGUNG	
H. LEBENSLAUF	

A. EINLEITUNG

Die heutige Diagnostik der Lebererkrankungen gestattet durch Laparoskopie und Biopsie die makroskopische und mikroskopische Beurteilung des krankhaft veränderten Organs. Daneben ermöglichen laborchemische Untersuchungen die Beurteilung der Exkretions- und Syntheseleistungen der Hepatozyten, sowie Aussagen über die entzündliche Aktivität einer vorliegenden Lebererkrankung.

Seit den ersten Publikationen über Ergebnisse mit einer "neuen Methode zur bildlichen Darstellung der Leber" durch Friedell et al. 1957 (30), gewann die Leberszintigraphie schnell an Bedeutung, und sie gehörte bald, begünstigt durch die Entwicklung neuerer ^{99m}Tc -markierter, RES-pflichtiger Kolloide durch Harper et al. 1965 (40) zu den Standardmethoden der nuklearmedizinischen Leberdiagnostik.

Während sich die Leberszintigraphie als geeignetes diagnostisches Verfahren zur Erkennung größerer herdförmiger und raumfordernder Prozesse im Leberparenchym, wie primäre und sekundäre Neoplasien, Abszesse und Zysten erweisen konnte (6, 28, 39, 61, 76, 94), wurde ihre Aussagekraft bei diffusen Lebererkrankungen von Beginn an widersprüchlich beurteilt:

Bereits Christie et al. (15), die Erstbeschreiber des szintigraphischen Bildes bei der Leberzirrhose, bezeichneten die von ihnen erhobenen Befunde des feinfleckigen, inhomogen-verminderten Speicherungsmusters (sog. mottled liver), der perihilär verstärkten Kolloidanreicherung, der erhöhten extrahepatischen Radionuklideinlagerung in Milz und Knochenmark und der daraus resultierenden Verschiebung des Aktivitätsverhältnisses von Leber und Milz zugunsten der Milz als unspezifisch für diese Form einer diffusen Lebererkrankung. Während in der Folgezeit manche Autoren bei der Anwendung der von Christie et al. erarbeiteten Kriterien von einem



typischen szintigraphischen Bild der Leberzirrhose sprachen (34, 70), fanden andere Untersucher mit den Zirrhosekriterien völlig vereinbare Befunde auch bei anderen diffusen Lebererkrankungen, wie etwa bei akuten und chronischen Formen viraler Hepatitiden oder bei der Steatosis hepatis (20, 54, 62, 76).

Diese Unstimmigkeiten sind nicht nur darauf zurückzuführen, daß keineswegs bei allen der genannten Studien die Diagnose der untersuchten Patienten histologisch gesichert war, sondern auch auf die zum Teil erheblichen Unterschiede in der applizierten Aktivität und auf fehlende Standardisierung der Zeitintervalle zwischen der Applikation der Aktivität und dem Anfertigen der Aufnahmen. Es ist außerdem zu bedenken, daß sich das genannte diagnostische Verfahren bislang nur auf weitgehend subjektive, qualitative Kriterien bei der Interpretation des szintigraphischen Bildes gründete (20). Es erscheint daher angebracht, in der durch fehlende Objektivierbarkeit gekennzeichneten szintigraphischen Diagnostik diffuser Lebererkrankungen ein exaktes, quantitative Ergebnisse lieferndes Meßverfahren einzusetzen.

Weiterhin ist zu erwähnen, daß die Leberszintigraphie mit RES-pflichtigen Kolloiden, als ein statisches Verfahren, sich bisher nur auf die Beurteilung der bereits abgeschlossenen Kolloidspeicherung in Form des optischen Endresultates einer szintigraphischen Abbildung konzentrierte, mit deren Hilfe sich diffuse Lebererkrankungen nur ungenügend differenzieren lassen.

Somit erscheint ein Versuch sinnvoll, die hepatische Kolloidaufnahme als einen dynamischen Vorgang mittels geeigneter Meßmethoden zu verfolgen, um Aufschlüsse darüber zu erhalten, ob sich im szintigraphischen Endbild bislang kaum differenzierbare Leberparenchymerkrankungen, wie die kompensierte Leberzirrhose

rhose und chronische Virushepatitiden, in der Dynamik ihrer Kolloidspeicherung unterscheiden.

Dieser Differenzierung zwischen kompensierter Leberzirrhose einerseits und chronischer Hepatitis andererseits kommt erhebliche klinische Bedeutung zu.

Ein neuartiges szintigraphisches Verfahren, der von Houston et al. 1980 (47) erstmals vorgestellte Leber-Uptake-Test, bedient sich der kontinuierlichen Registrierung der Aktivitätsanreicherung über dem Leberparenchym nach intravenöser Verabreichung des RES-pflichtigen ^{99m}Tc -Schwefelkolloids und der Aufzeichnung von Zeit-Aktivitätskurven über anschließend ausgewählten Organregionen. Die daraus von den Autoren ermittelten Werte der maximal erreichten Speicheraktivität und der Aufnahmezeit erlauben quantitative Aussagen über Effizienz und Geschwindigkeit, mit welchen das RES der Leber dazu befähigt ist, das Kolloid aus der Zirkulation zu entfernen.

Ein derartiges standardisiertes Untersuchungsverfahren beinhaltet nicht nur die Möglichkeit einer Verbesserung der szintigraphischen Diagnostik diffuser Lebererkrankungen, sondern gestattet auch, bedingt durch die selektive Anreicherung des ^{99m}Tc -Schwefelkolloids in den v. Kupfferschen Sternzellen, Rückschlüsse auf die Funktion des Retikuloendothelialen Systems (9).

Die zur Phagozytose befähigten Kupfferzellen repräsentieren, Schätzungen zufolge, etwa 90 % des phagozytotisch aktiven RES des menschlichen Körpers und etwa 10 % der Gesamtzellmasse der Leber (4). Sie bilden, neben den bislang nur wenig erforschten Lipidspeichernden Zellen, denen die Fähigkeit zur Kollagensynthese zugesprochen wird (51), den möglicherweise endokrin aktiven Pit-Zellen (100) und dem filtrierenden Verband der Endothelzellen den wichtig-

sten Zelltyp des hepatischen RES (23). Die Kupfferzellen erfüllen, neben einer Beteiligung am Eisenstoffwechsel, begünstigt durch ihre exponierte Lage innerhalb des hepatischen Gefäßbetts, wichtige Klärfunktionen, wie beispielsweise die Aufnahme und den Abbau körpereigener alterierter Proteine (insbesondere des Hämoglobins und bestimmter Lipoproteine des VLDL-, LDL- und HDL-Typs) und gealterter Erythrozyten (78, 46). Durch ihre besondere Lage an der Grenze zwischen splanchnischer und systemischer Zirkulation kommen den v. Kupfferschen Sternzellen jedoch auch protektive, immunologische Aufgaben zu, denen in den letzten Jahren zunehmende Beachtung geschenkt wird (91, 59, 60, 8). So entfernen sie z.B. absorbierte intestinale Antigene, darunter auch Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien aus dem Pfortaderblut und verhindern damit beim Lebergesunden weitestgehend deren Übertritt in die systemische Zirkulation (23). Somit beinhaltet der Leber-Uptake-Test nicht nur die Möglichkeit eines nicht-invasiven Verfahrens zur Differenzierung von Leberparenchymerkrankungen, sondern er liefert auch als Nebebefund Hinweise auf den Funktionszustand eines im Rahmen vielfältiger metabolisch-immunologischer Vorgänge bedeutsamen hepatischen Zelltyps.

In der vorliegenden Studie wird der Versuch gemacht, die diagnostische Aussagekraft des auf einer Funktion des RES basierenden quantitativen Leber-Uptake-Tests bei der Differenzierung chronischer Virushepatitiden von kompensierten Leberzirrhosen abzuschätzen. Hierzu wird die Diskriminationsfähigkeit seiner Parameter an einem, aufgrund histologischer Diagnosen, in zwei Gruppen klassifizierten Kollektiv von Patienten mit kompensierten Leberzirrhosen (alkoholische und posthepatitische Erkrankungen) und chronischer Virushepatitiden (chronisch-aktive und chronisch-persistierende Formen)

ohne zirrhatischen Organumbau überprüft. Weiterhin wird die Diskriminationsfähigkeit des Leber-Uptake-Tests sowohl mit der Aussagekraft herkömmlicher Laboruntersuchungen der Leberdiagnostik als auch mit anderen, bei der Differenzierung chronischer Virushepatitiden von Leberzirrhosen bereits erprobter Leberfunktionsprüfungen, dem ^{14}C -Aminopyrin-Atemtest und der Bestimmung der postprandialen Serumgallensäurenspiegel (44, 66) verglichen.

B. PATIENTEN UND METHODEN

I. PATIENTEN

Im Zeitraum von Januar 1981 bis April 1982 wurden 26 konsekutive Patienten der Stationen F 7, F 8 und F 9 sowie der Ambulanz der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern in die Studie aufgenommen, 13 Patienten mit kompensierten Leberzirrhosen (4 Frauen und 9 Männer), Durchschnittsalter 45 (17 - 70) Jahre und 13 Patienten mit chronischen Virushepatitiden (4 Frauen und 9 Männer), Durchschnittsalter 47 (18 - 72) Jahre.

Alle Patienten wurden sorgfältig körperlich untersucht. Besonders geachtet wurde auf die Größe von Leber und Milz, auf das Vorhandensein eines Aszites, Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie sowie auf das Vorliegen von Leberhautzeichen. Patienten, deren Leberzirrhose bei der klinischen Untersuchung bereits Merkmale der Dekompensation aufwies, wie Aszites, Ikterus oder Enzephalopathie, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Zur Beurteilung der hepatischen Enzephalopathie wurden die Kriterien der Zahlenverbindungstests nach Conn (18) herangezogen.

In der Gruppe der Leberzirrhosen befanden sich 6 Patienten mit alkoholischen und 7 Patienten mit posthepatitischen Leberzirrhosen. Bei 6 Patienten war die Zirrhose auf dem Boden einer Non A/Non B Hepatitis entstanden, bei einem Patienten durch eine Hepatitis B-Virusinfektion. Bei allen Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose ergab die Anamnese eine tägliche Alkoholfuhr von mehr als 85 g über mehrere Jahre. Bei allen Patienten mit Leberzirrhose wurde die Diagnose laparoskopisch gesichert.

In die Gruppe der chronischen Virushepatitiden wurden 6 Patienten mit chronisch persistierenden und 7 Patienten mit chronisch aktiven Hepatitiden aufgenommen; unter den chronisch aktiven Hepatitiden 6 Patienten mit chronisch aktiven Non A/Non B Hepatitiden, ein Patient mit chronisch aktiver Hepatitis B; unter den chronisch persistierenden Hepatitiden 5 Patienten mit chronisch persistierenden B-Virushepatitiden und 2 Patienten mit chronisch persistierender Non A/Non B Hepatitis.

Zur Stellung der histologischen Diagnose dienten die weitgehend auf internationaler Übereinkunft beruhenden Kriterien der International Association for the Study of the Liver 1976 (57): Eine Persistenz der entzündlichen Veränderungen über mehr als 6 Monate als Zeichen der Chronizität; im Fall der chronisch persistierenden Hepatitis eine vorwiegend durch lymphozytäre Infiltrate charakterisierte, isolierte, portale Entzündungsreaktion ohne Zerstörung der Läppchenarchitektur, im Fall der chronisch aktiven Hepatitis eine periportale, "grenzüberschreitende" Ausdehnung der genannten Entzündungsvorgänge mit Auftreten von sog. Mottenfraßnekrosen und fortschreitender Zerstörung der Läppchenarchitektur, jedoch ohne bereits erfolgten zirrhotischen Organumbau.

In Tabelle 1 sind Numerierung, Klassifikation und einige klinische Merkmale der untersuchten Patienten zusammengestellt, Tabelle 2 orientiert über deren serologische Befunde.

Tabelle 1: Numerierung, Klassifikation und klinische Merkmale der untersuchten Patienten

Pat. Nr.	Alter	Geschlecht	Leber- größe ^{*)}	Klinische Merkmale	
				Milzver- größerung ^{**)}	Leber- hautzeichen ^{***)}
<u>Chronisch aktive Hepatitiden</u>					
14	18	w	11	-	+
15	31	w	12	-	+
18	71	w	12	-	-
33	54	m	13	-	-
36	69	w	11	-	-
39	41	m	12	-	-
<u>Chronisch persistierende Hepatitiden</u>					
20	50	m	12	-	-
22	44	m	12	-	-
25	72	m	11	-	+
27	42	m	13	-	-
35	52	m	13	-	-
37	37	m	10	-	-
38	37	m	12	-	-
<u>Posthepatitische Leberzirrhosen</u>					
17	17	m	15	14	+
21	66	w	12	-	+
23	70	m	13	-	+
26	42	m	17	5	+
28	18	w	12	-	-
31	60	w	16	6	+
34	25	w	11	-	-
<u>Alkoholische Leberzirrhosen</u>					
12	51	m	18	-	+
13	44	m	13	4	+
19	52	m	15	-	+
24	42	m	13	5	+
29	53	m	16	10	+
32	49	m	10	-	-

^{*)}cm in Medioklavikularlinie

^{**)}cm unter dem linken Rippenbogen

^{***)}Spider-naevi, Palmarerythem, Lackzunge

Tabelle 2

Serologische Befunde der untersuchten Patienten

Pat.Nr.	HB _s -Ag	Anti-HB _s	HB _e -Ag	Anti-HB _e	Anti-HB _c
---------	---------------------	----------------------	---------------------	----------------------	----------------------

Chronisch aktive Hepatitiden

14	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	positiv
39	-	-	-	-	-

Chronisch persistierende Hepatitiden

20	-	-	-	-	-
22	positiv	positiv	positiv	-	positiv
25	-	-	-	-	positiv
27	positiv	positiv	-	-	positiv
35	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv
37	-	-	-	-	-
38	-	-	-	positiv	positiv

Posthepatitische Leberzirrhosen

17	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-
23	positiv	-	positiv	-	positiv
26	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-

Alkoholische Leberzirrhosen

12	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-

II. METHODEN

1. Durchführung des Leber-Uptake-Tests

Das verwendete szintigraphische Verfahren entspricht weitgehend der von Houston et al. 1980 (47) beschriebenen Methode:

Nach intravenöser Applikation von etwa 2 mCi ^{99m}Tc -Schwefelkolloid (^{99m}Tc -Lyokoll^R, Byk-Mallinckrodt) wurde dessen Anreicherung über Leber und Milz mit der Gammakamera (OHIO-Nuclear, ON 110; Auswertesystem Cine 200, Dtsch. Intertechnique GmbH) am liegenden Patienten in a.p. Position über 15 Minuten verfolgt. (Die Strahlenbelastung des Verfahrens beträgt nach Angaben von Treves et al. (90) 15 mrad Ganzkörperdosis, 17 - 21 mrad Gonadendosis, 36 - 72 mrad Knochenmarksdosis pro mCi intravenös verabfolgtes ^{99m}Tc -Schwefelkolloid.)

Es erfolgte eine sequentielle Registrierung der Zählraten über Leber und Milz im Abstand von 10 Sekunden; d.h. es ergaben sich somit 90 "frames" über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Auf dem Summenbild wurden anschließend in den Bereichen der stärksten Aktivitätsanreicherung über dem rechten Leberlappen und der Milz jeweils "regions of interest" festgelegt (siehe Abb. 1) und die ihnen entsprechenden Zeit-Aktivitätskurven graphisch dargestellt. Abb. 2 zeigt ein Beispiel für den Verlauf der Zeit-Aktivitätskurven über den ausgewählten Organregionen im Bereich des rechten Leberlappens und der Milz.

Abb. 1: Summenbild des Oberbauchs, aufgenommen mit der Gamma-kamera am liegenden Patienten (Pat.Nr. 18) in a.p.-Projektion 15 Minuten nach i.v. Injektion von 2,04 uCi Technetium-Schwefelkolloid. Markiert sind die ausgewählten Organregionen im Bereich des rechten Leberlappens und der Milz sowie ein Areal über dem Herzen.

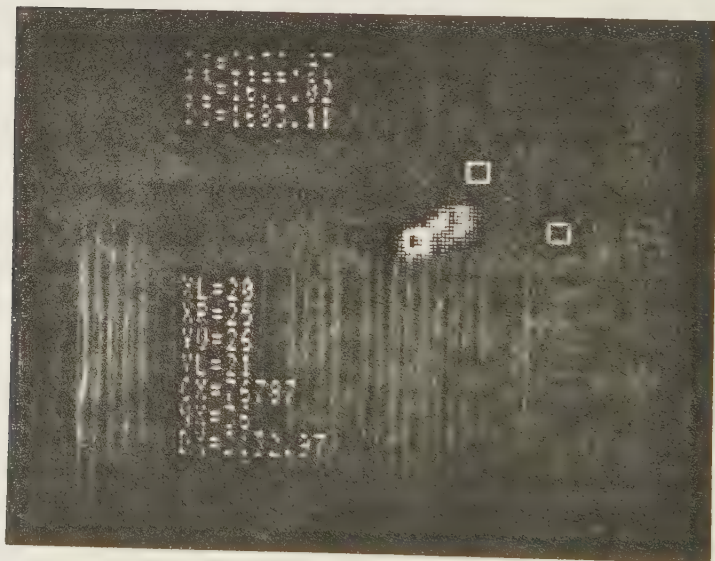
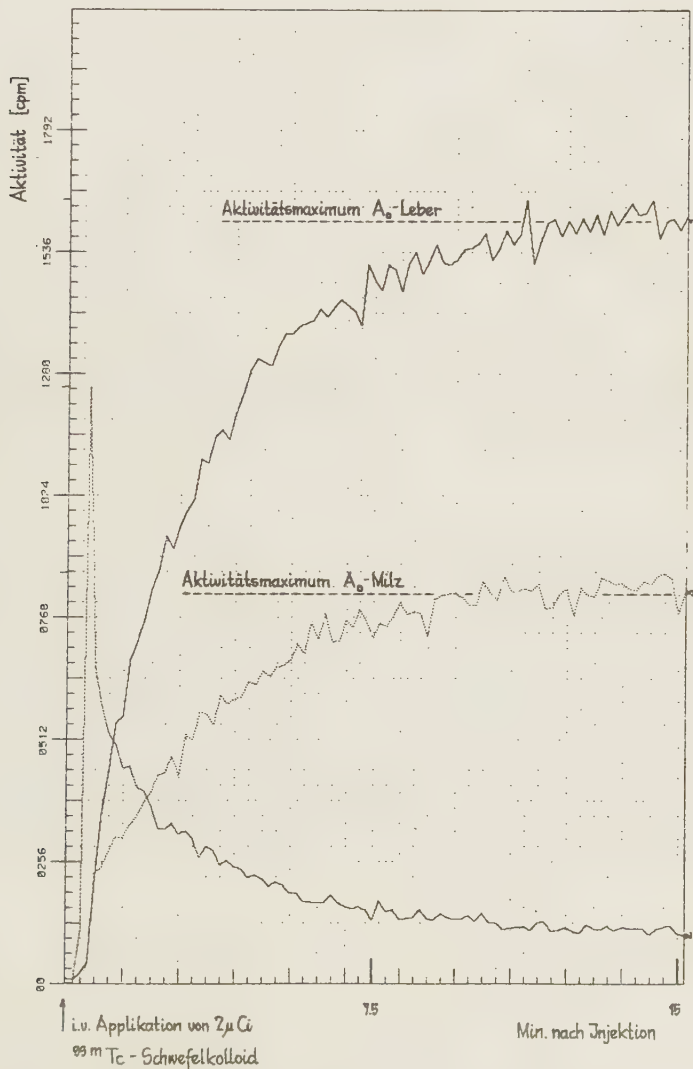


Abb. 2: Beispiel für den Verlauf der Zeit-Aktivitätskurven über den auf dem Summenbild (Abb. 1) ausgewählten Organregionen im Bereich des rechten Leberlappens (Kurve 1) und der Milz (Kurve 3) für den Untersuchungszeitraum von 15 Minuten nach i.v. Verabfolgung von 2 μ Ci Tc Schwefelkolloid. (Kurve 2 entspricht dem Zeitaktivitätsverlauf des in Abb. 1 markierten Areals über dem Herzen.) Eingezeichnet sind die nach der Uptake-Gleichung (s. S. 12) errechneten Aktivitätsmaxima über dem rechten Leberlappen (A_0 -Leber) und der Milz (A_0 -Milz).



Den Erstbeschreibern des Verfahrens zufolge lassen sich, basierend auf dem Kompartiment-Modell von Miller et al. 1979 (64), die Zeit-Aktivitätskurven über Leber und Milz in guter mathematischer Näherung durch die Gleichung

$$A_0 = A_t (1 - e^{-\lambda t})$$

wiedergeben, wobei A_0 die maximale, nach 15 Minuten gemessene Aktivität, t den Zeitpunkt nach Injektion, A_t die Aktivität zum Zeitpunkt t und λ die der Kolloidspeicherungsge-
schwindigkeit entsprechende Uptake-Konstante bezeichnen.

Nach der obigen Gleichung wurden die die Zeit-Aktivitätskurven über dem rechten Leberlappen und der Milz beschreibenden Parameter, die Maximalaktivitäten A_0 -Leber und A_0 -Milz und die Uptake-Konstanten λ -Leber und λ -Milz berechnet.

Zusätzlich wurde der am ehesten objektivierbare Parameter der statischen Leberszintigraphie, der Milz-Leber-Index, dem von Wasnich et al. 1979 (96) beschriebenen quantifizierenden Verfahren entsprechend, aus dem Quotienten aus A_0 -Milz und A_0 -Leber errechnet.

2. Durchführung des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests

Der Aminopyrin-Atemtest erfolgte im wesentlichen nach dem von Bircher et al. 1976 (5) angegebenen Verfahren.

Die Einnahme enzyminduzierender Pharmaka, wie Phenobarbital (41, 42, 58), Isoniazid (26), Glukokortikoide (32, 58), Rifampizin (101) und Azathioprin (32), von denen bekannt ist, daß sie zu einem verbesserten Resultat im Atemtest Anlaß geben können, wurde bei allen von uns untersuchten Patienten anamnestisch ausgeschlossen. Auch die Einnahme oraler Kontra-

zeptiva (103) oder eine Medikation mit Disulfiram (42), welche das Testergebnis verschlechtern, lag bei keinem Patienten vor.

Da in jüngster Zeit auch über eine durch Spironolacton bedingte Induktion (63) und eine durch Cimetidin hervorgerufene Hemmung (75) des mikrosomalen Enzymsystems der Leber für den Antipyrinabbau berichtet wurde (eine Substanz, die nicht wie Aminopyrin mikrosomal demethyliert, sondern hydroxyliert wird) und gleichartige Effekte auf den Aminopyrinmetabolismus nicht auszuschließen sind, wurden die beiden Medikamente bei den jeweiligen Patienten unserer Studie, unter Berücksichtigung der Halbwertszeiten, 14 bzw. 7 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt. Enzyminduzierende Wirkungen durch Alkohol, mit dadurch verbessertem Testresultat, wie sie von Iber et al. 1977 (48) beobachtet wurden, waren verständlicherweise nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Um Beeinträchtigungen der $^{14}\text{CO}_2$ -Konzentration in den gewonnenen Atemproben durch infolge körperlicher Aktivität vermehrt abgeatmetes endogenes CO_2 möglichst zu vermeiden, hielten alle Patienten während der Testdauer Bettruhe ein(84).

Den Patienten wurde morgens im Nüchternzustand eine Spurendosis von 0,03 uCi/kg Körpergewicht, entsprechend 0,1 ml/kg Körpergewicht ^{14}C -Dimethyl-Aminopyrinlösung (Amersham-Buchler, Braunschweig), gelöst in 10 ml H_2O per os verabreicht. (Die Strahlenbelastung des Verfahrens liegt nach Angaben von Lewis et al. (58) im Bereich einer Röntgenthorax-Aufnahme.)

Atemproben wurden unmittelbar vor Aminopyringabe für den Leerwert und nach 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden gewonnen. Dazu dienten 8 Zählgefäße, jeweils gefüllt mit 4 ml alkoholischer Hyaminlösung (1 molares Hyaminhydroxyd-Packard mit Aethanol abs. puriss. 1:1 verdünnt) und 2 Tropfen 1 %iger Phenolphtha-

leinlösung als Indikatorsubstanz.

Die expiratorische Atemluft der Patienten wurde über einen in den Flüssigkeitsspiegel eintauchenden Trinkhalm solange in die alkoholische Hyaminlösung geleitet, bis sich der violette Indikator entfärbte. Dieses Umschlagen in den sauren Bereich, sichtbar am Farbloswerden des Phenolphthaleins, signalisiert, daß sich etwa 2 mmol CO_2 im Zählgefäß gelöst haben (5).

Nach Versuchsende wurde den Proben jeweils 10 ml Szintillatorlösung (Packard) hinzugefügt, bestehend aus 5 g 2,5-Diphenoxazol (PPO) und 100 mg 1,4 - bis - 2-5-Diphenyloxazoyl-benzene (POPOP), gelöst in 800 ml Toluol und 200 ml Triton X-100. Nach 30 Minuten Vorkühlung bei 4°C erfolgte die Auszählung der Proben im ^{14}C -Isotopenzähler (Bf-Betazint, Bf-Vertriebs GmbH). Die erhaltenen Impulse pro Minute wurden um den mitgeführten Leerwert und die Zähleffizienz, bei dem hier verwendeten Gerät um 80 %, korrigiert und als dpm (= desintegrations per minute) pro mmol CO_2 in semilogarithmischem Maßstab gegen die Versuchszeit von 8 Stunden aufgetragen. Aus der Steigung der durch diese Punkte gemittelten Geraden errechnete sich der prozentuale Abfall der $^{14}\text{CO}_2$ -Aktivität pro Stunde.

3. Bestimmung der postprandialen Veränderungen der Gallensäurenspiegel im Serum

Am Tage des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests erfolgte bei allen untersuchten Patienten die Bestimmung der prozentualen postprandialen Veränderungen der Gallensäurenspiegel im Serum.

Als standardisierte Testmahlzeit diente eine Babynahrung, Beba^R Nestle, bestehend aus 18,5 % Fett, 16,6 % Eiweiß, 58,1 %

Kohlenhydraten, 3,8 % Mineralsalzen und 3,0 % H_2O , 1 g Pulver/kg Körpergewicht, gelöst in 4 ml H_2O /kg Körpergewicht (37). Den Patienten wurden im Nüchternzustand und 2 Stunden postprandial je 10 ml venöses Nativblut entnommen. Aus den gewonnenen Serumproben erfolgte die Bestimmung der Absolutkonzentrationen mit Hilfe des Becton Dickinson Solid Phase ^{125}J Radioimmunoassay Kit^R (Orangeburg, USA) (88), einer Modifikation der von Simmonds und Korman (82) entwickelten radioimmunologischen Nachweismethode für Serumgallensäuren mittels vom Kaninchen gewonnener Antikörper.

Dieses Nachweisverfahren erfaßt den Hauptanteil des gesamten Gallensäurenpools, die Taurin- und Glycinkonjugate der primären, in der Leber aus Cholesterin synthetisierten Gallensäuren, Cholsäure und Chenodesoxycholsäure (24). Die durch bakterielle Umwandlungsprozesse im Gastrointestinaltrakt aus diesen hervorgehenden sekundären Gallensäuren, Desoxycholsäure und Lithocholsäure, sowie die unkonjugierten primären Gallensäuren reagieren nicht in nennenswertem Umfang mit dem Antikörper des verwendeten Assays (88).

4. Untersuchte Laborparameter

Am Tage des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests und der Bestimmung der Serumgallensäurenspiegel nach Testmahlzeit erfolgte bei allen Patienten eine Nüchternblutabnahme zur Bestimmung des Gesamtbilirubins, der Aktivitäten der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, der Cholinesterase, der γ -Glutamyltransferase, der alkalischen Phosphatase im Serum und der Prothrombin-Zeit. Der Absolutgehalt des Serums an Albumin und γ -Globulinen wurde mittels einer Bestimmung des Gesamteiweißes und einer Serumproteinelektrophorese errechnet.

5. Statistisches Verfahren

Als geeignetes statistisches Verfahren zur Ermittlung des Stellenwerts einer Vielzahl von simultan untersuchten diagnostischen Parametern im Rahmen einer vorgegebenen differentialdiagnostischen Fragestellung hat sich die Diskriminanzanalyse erwiesen (45, 85, 87, 99).

Sie ermöglicht in einem ersten Schritt, der Korrelationsmatrix, die Darstellung der Korrelationsverhältnisse zwischen allen eingebrachten Variablen. Die zweite Stufe der Analyse identifiziert mit Hilfe von sog. Diskriminanzindizes, als Ausdruck der den jeweiligen Parametern zugehörigen mathematischen Trennfunktion, diejenigen, welche am besten dazu geeignet sind, eine korrekte Zuordnung der einzelnen Patienten zu einer der histologisch gestellten Diagnosen herbeizuführen und gibt somit Antwort auf die Frage, welche laborchemischen Untersuchungen oder Funktionstests die höchste differentialdiagnostische Aussagekraft im Hinblick auf unsere beiden Patientengruppen haben (86).

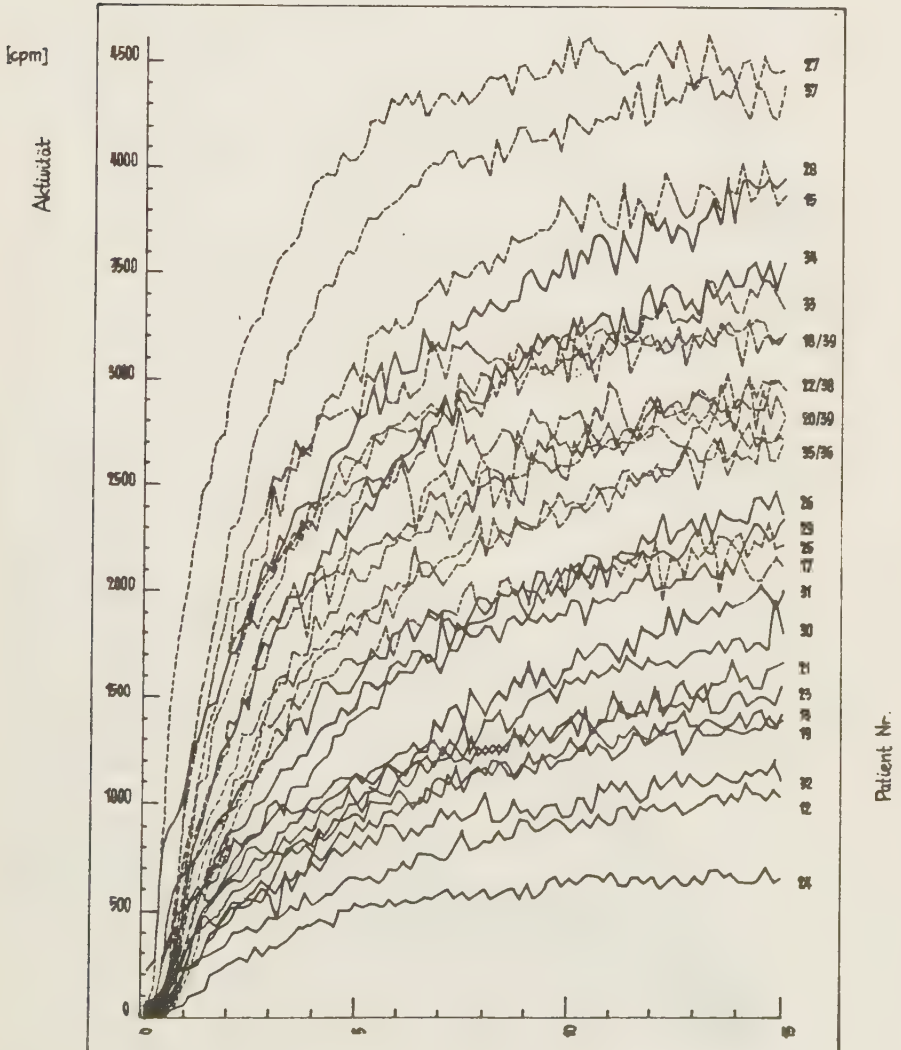
C. ERGEBNISSE

I. EINZELDARSTELLUNGEN DER ERGEBNISSE

1. Leber-Uptake-Test

In den Abbildungen 3 und 4 sind die Zeit-Aktivitätskurven der Kolloidanreicherung über 15 Minuten über dem rechten Leberlappen und der Milz wiedergegeben (grün dargestellt: die histologische Gruppe der chronischen Hepatitiden, rot dargestellt: die histologische Gruppe der Leberzirrhosen).

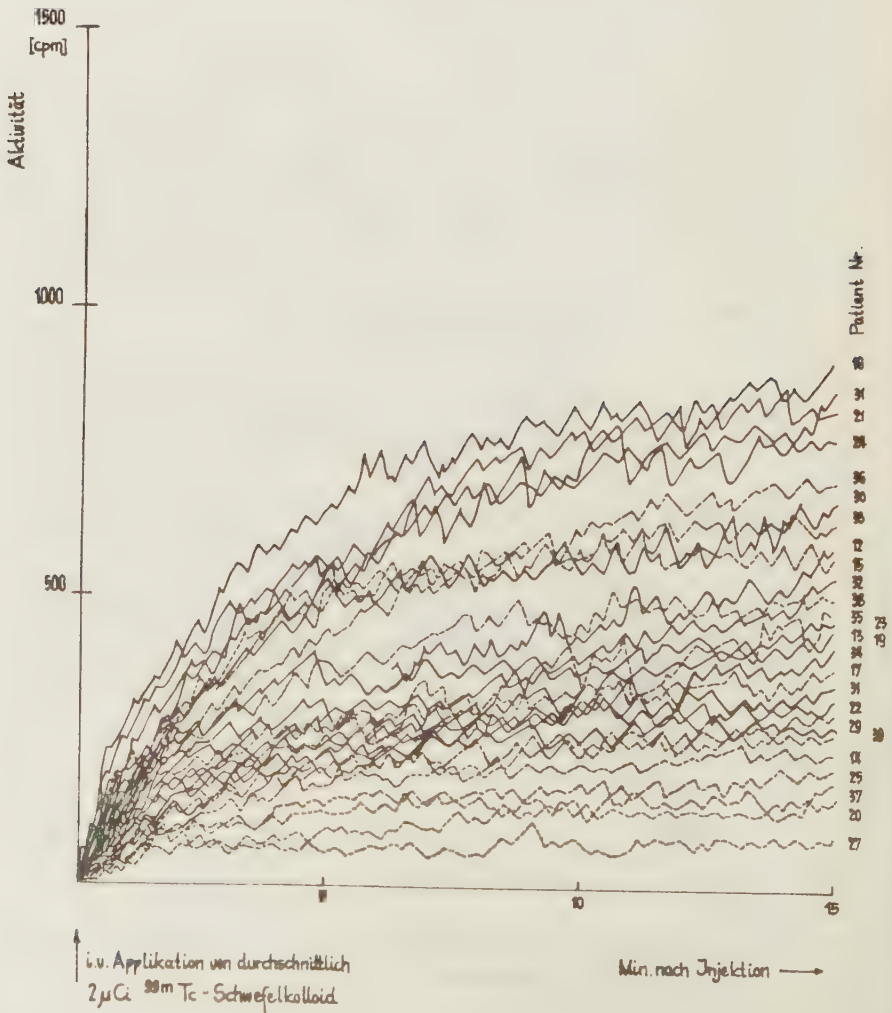
Abb. 3: Zeit-Aktivitätskurven für beide Patientengruppen über den ausgewählten Organregionen im Bereich des rechten Leberlappens (in unterbrochenen Linien dargestellt: die Gruppe der chronischen Hepatitiden; in durchgezogenen Linien dargestellt: die Gruppe der Leberzirrhosen).



i.v. Applikation von durchschnittlich
 $2\mu\text{Ci } ^{99\text{m}}\text{Tc-Schwefelkolloid}$

Min. nach Injektion →

Abb. 4: Zeit-Aktivitätskurven für beide Patientengruppen über den ausgewählten Organregionen im Bereich der Milz (als unterbrochene Linie dargestellt: die Gruppe der chronischen Hepatitiden; in durchgezogener Linie dargestellt: die Gruppe der Leberzirrhosen).



Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, zeigt die Aufzeichnung des Speicherverhaltens der Milz beträchtliche Überlappungen der beiden Patientengruppen, wogegen in Abb. 3 die Aktivitätsmaxima über dem rechten Leberlappen für die chronischen Hepatitiden mit Ausnahme von zwei Fällen deutlich über denen der Leberzirrhosen liegen.

Innerhalb der Gruppe der chronischen Hepatitiden läßt das Speicherverhalten der Leber in Abb. 3 keine auffallenden Differenzen zwischen den chronisch aktiven (Pat. Nr. 14, 15, 18, 33, 36, 39) und den chronisch persistierenden Formen (Pat.Nr. 20, 22, 25, 27, 35, 37, 38) erkennen.

Innerhalb der Gruppe der Leberzirrhosen fällt jedoch auf, daß es sich bei den niedrigsten Maximalaktivitäten über dem rechten Leberlappen (Pat.Nr. 24, 12, 32, 19, 13) ausschließlich um alkoholische Leberzirrhosen handelt. Dagegen wurden die beiden mit den Hepatitiden vergleichbaren Zeit-Aktivitätsverläufe aus der Zirrhosegruppe (Pat.Nr. 28 und 34) bei zwei jungen Patientinnen (18 und 25 Jahre) mit sich innerhalb weniger Monate vollziehendem zirrhotischen Organumbau auf der Basis einer sehr floriden Non-A/Non-B Hepatitis beobachtet.

Die Verteilung der aus den Zeit-Aktivitätskurven der Abbildungen 3 und 4 berechneten Parameter des Leber-Uptake-Tests, die Maximalaktivitäten A_0 -Leber und A_0 -Milz, die Uptake-Konstanten λ -Leber und λ -Milz, sowie die aus dem Quotienten von A_0 -Milz und A_0 -Leber ermittelten Milz-Leber-Indizes ist in den Abbildungen 5, 6, 7, 8 und 9 dargestellt.

Abb. 5: Aktivitätsmaxima A_0 -Leber der beiden Patientengruppen mit Mittelwerten und Standardabweichungen.



Abb. 6: Aktivitätsmaxima A_0 -Milz der beiden Patientengruppen mit Mittelwerten und Standardabweichungen.



Abb. 7: Kolloidaufnahmeraten λ -Leber für beide Patientengruppen mit Mittelwerten und Standardabweichungen.

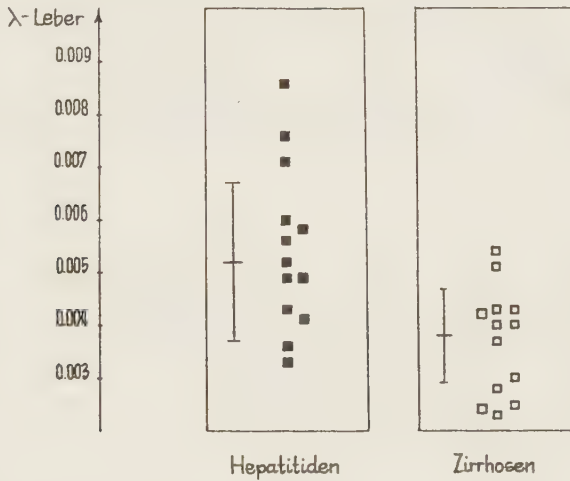


Abb. 8: Kolloidaufnahmeraten λ -Milz für beide Patientengruppen mit Mittelwerten und Standardabweichungen.

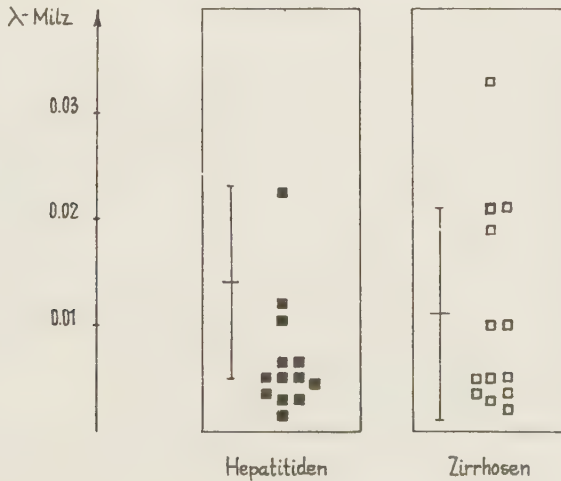
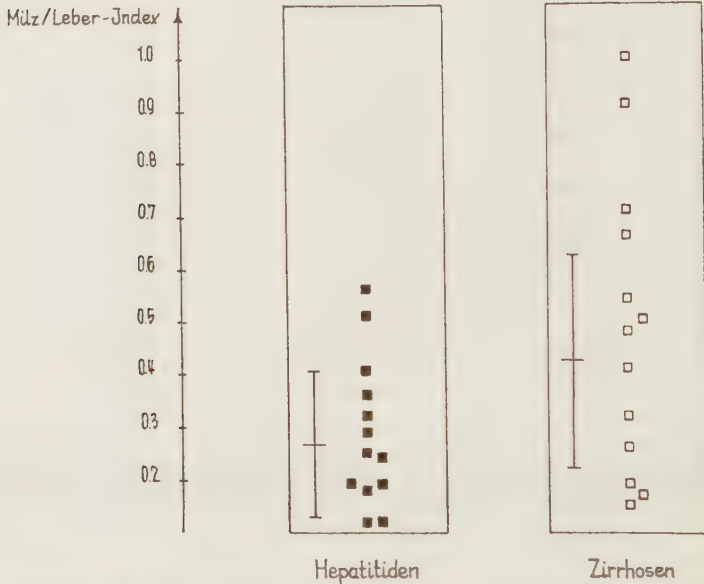


Abb. 9: Milz/Leber-Indizes (Quotienten der Maximalaktivitäten A_0 -Milz und A_0 -Leber) der beiden Patientengruppen. Eingetragen sind die Mittelwerte und Standardabweichungen.



Man erkennt an den nur wenig differierenden Mittelwerten und den nahezu identischen Standardabweichungen von A_0 -Milz (in Abb. 6), von λ -Leber und λ -Milz (in den Abb. 7 und 8), sowie der Milz/Leber-Indizes (in Abb. 9), daß die Bestimmung dieser Parameter offenbar nicht zur Trennung der beiden Patientengruppen geeignet ist. Hingegen zeigt Abb. 5 die bereits aus der Darstellung der Zeit-Aktivitätskurven über dem rechten Leberlappen in Abb. 3 hervorgehende gute Diskriminationsfähigkeit des Einzelparameters A_0 -Leber.

2. ^{14}C -Aminopyrin-Atemtest

Die Abbildungen 10 und 11 geben die Abnahme der $^{14}\text{CO}_2$ -Aktivität in den Atemproben über die achtstündige Versuchsdauer des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests für beide Patientengruppen wieder.

Abb. 10: $^{14}\text{CO}_2$ -Atemung über 8 Stunden nach peroraler Gabe von ^{14}C -Aminopyrin ($0,3 \mu\text{Ci}/10 \text{ kg}$ Körpergewicht) bei den Patienten mit chronischer Hepatitis.

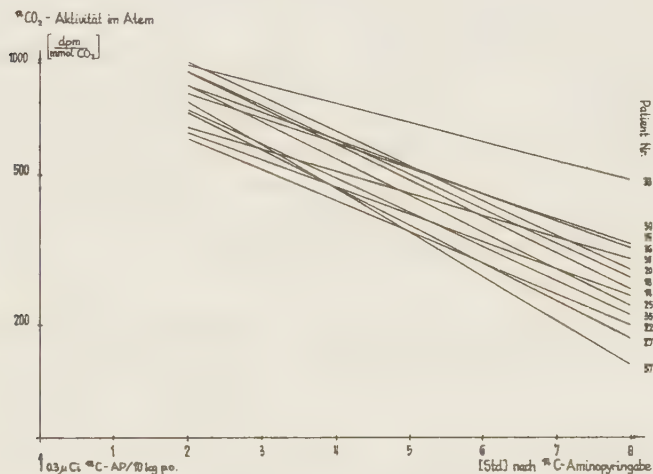
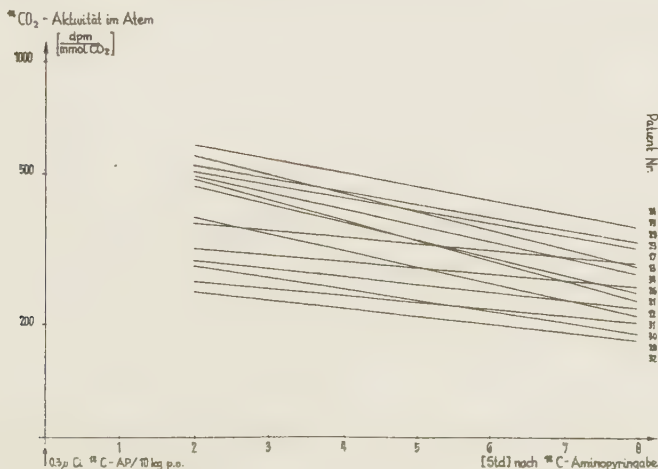


Abb. 11: $^{14}\text{CO}_2$ -Atemung über 8 Stunden nach peroraler Gabe von ^{14}C -Aminopyrin ($0,3 \mu\text{Ci}/10 \text{ kg}$ Körpergewicht) bei den Patienten mit kompensierter Leberzirrhose.



Man erkennt an den wesentlich flacher verlaufenden Eliminationsgeraden in der Zirrhosegruppe (Abb.11), daß die $^{14}\text{CO}_2$ -Abatmung bei diesen Patienten deutlich gegenüber den chronischen Hepatitiden verlangsamt ist.

Die den Steigungen der Eliminationsgeraden entsprechenden Eliminationskonstanten sind in Abb. 12 dargestellt.

Sie zeigt eine den Ergebnissen von Monroe et al. 1982 (66) entsprechende, gute Trennung der beiden Patientengruppen mit Hilfe des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests, die mit der Diskriminationsfähigkeit des Parameters A_0 -Leber in Abb. 5 vergleichbar ist.

Innerhalb der Zirrhosegruppe bzw. der Gruppe der chronischen Hepatitiden konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen alkoholisch und posthepatitischen bzw. chronisch aktiven und persistierenden Formen beobachtet werden.

Abb. 12: Prozentualer Abfall der $^{14}\text{CO}_2$ -Aktivität pro Stunde im Aminopyrin-Atemtest

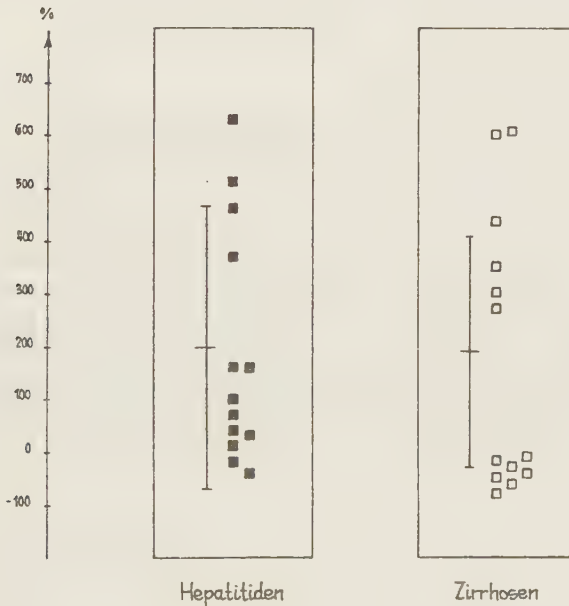


3. Postprandiale Veränderungen der Serumgallensäurenspiegel

Abbildung 13 zeigt die prozentualen Veränderungen der Serumgallensäuren-Konzentrationen für beide Patientengruppen nach Verabreichung der Testmahlzeit mit kaum differierenden Mittelwerten und Standardabweichungen.

Die erwartete Trennung der beiden Patientengruppen konnte mit den uns vorliegenden Ergebnissen nicht erreicht werden.

Abb. 13: Prozentuale Veränderungen der Serumgallensäurenspiegel nach Testmahlzeit
Eingezeichnet sind die Mittelwerte und Standardabweichungen



In diesem Zusammenhang muß jedoch angemerkt werden, daß bei 7 der von uns untersuchten 13 Leberzirrhosekranken ein postprandialer Abfall der Serumspiegel gegenüber den Nüchternwerten beobachtet wurde; ein Phänomen, das nach bisherigen Vorstellungen auf mangelhafte Gallenblasenkontraktionen während des Untersuchungszeitraumes und damit fehlende intestinale Ausschüttung der Gallensäuren zurückgeführt wird (27,55). Da hierdurch die beim Zirrhosekranken bedeutsame, zirkulatorische Komponente des postprandialen Anstiegs der Serumspiegel, durch Umgehung der hepatischen Rückresorptionsstrecke (27, 35, 56, 71), nicht ausreichend zur Darstellung kam, erscheinen die von uns gewonnenen Resultate zur Überprüfung der Diskriminationsfähigkeit dieses diagnostischen Verfahrens nur mit großen Einschränkungen verwertbar.

4. Untersuchte Laborparameter

Die Ergebnisse der durchgeführten Laboruntersuchungen mit ihren Mittelwerten und Standardabweichungen sind für die beiden Patientengruppen in den Tabellen 3 und 4 zusammengefaßt.

Wie aus den Mittelwertdifferenzen und Standardabweichungen der Tabelle 4 hervorgeht, erwiesen sich an dem von uns untersuchten Krankengut vornehmlich hepatozelluläre Syntheseparameter, wie die Aktivität der Cholinesterase und der Serumalbuminspiegel als geeignete Merkmale zur Differenzierung der chronischen Virushepatitis von der kompensierten Leberzirrhose.

Tabelle 3: Einzelergebnisse der durchgeführten laborchemischen Untersuchungen.

Pat. Nr.	Bili-rubin (mg %)	GPT (mU/ml)	Alk.Ph. (mU/ml)	γ -GT (mU/ml)	Albumin (g/dl)	CHE (U/ml)	Prothr. Zeit (%)	γ -Globuline (g/dl)
<u>Chronisch aktive Hepatitiden</u>								
14	1,82	422	114	78	4,65	5984	60	1,74
15	1,77	348	139	65	4,69	4970	63	1,93
18	2,18	31	176	26	3,70	3562	75	2,00
33	0,76	67	79	18	3,73	4515	75	1,93
36	0,70	228	115	34	4,18	6269	75	1,74
39	1,00	161	262	45	5,17	4615	90	1,54
<u>Chronisch persistierende Hepatitiden</u>								
20	0,60	95	140	168	3,74	4096	80	0,82
22	0,56	39	114	11	5,45	4069	85	1,93
25	1,23	19	213	105	3,51	3918	70	0,83
27	0,99	35	89	17	4,42	6847	90	0,78
35	0,74	66	123	26	4,92	3732	90	1,36
37	0,82	95	134	77	5,03	4105	75	1,95
38	0,76	22	108	35	5,29	3503	75	1,36
<u>Posthepatitische Leberzirrhosen</u>								
17	1,27	48	545	96	3,57	1955	60	1,47
21	1,41	36	189	15	4,36	2426	75	1,21
23	1,39	31	176	66	3,96	1786	60	2,39
26	1,34	29	157	29	4,65	1625	75	3,14
28	0,78	82	169	86	4,65	4331	65	3,14
31	1,01	27	326	69	3,11	1776	60	1,31
34	0,54	86	98	19	4,01	4078	90	1,75
<u>Alkoholische Leberzirrhosen</u>								
12	1,11	12	330	50	3,52	2911	54	2,96
13	1,80	36	220	52	3,37	1674	36	2,70
19	1,90	15	523	74	2,24	1633	70	0,84
24	1,44	20	337	123	2,02	1910	75	0,71
29	1,10	65	137	168	4,35	4099	75	0,83
32	2,00	53	240	105	3,14	1688	44	4,17

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern)
der untersuchten Laborparameter für beide Patienten-
gruppen.

	Chronische Virushepatitiden	Kompensierte Leberzirrhosen
Bilirubin (mg/100 ml)	0,95 (0,42)	1,47 (0,42)
GPT (mU/ml)	86 (95)	42 (26)
Alk. Ph. (mU/ml)	132 (51)	269 (137)
γ -GT (mU/ml)	54 (44)	75 (41)
Albumin (g/100 ml)	4,52 (0,62)	3,54 (0,71)
Cholinesterase (U/ml)	4669 (1053)	2362 (942)
Prothr. Zeit (%)	78 (10)	63 (12)
γ -Globuline (g/100 ml)	1,51 (0,45)	1,92 (1,07)

II. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

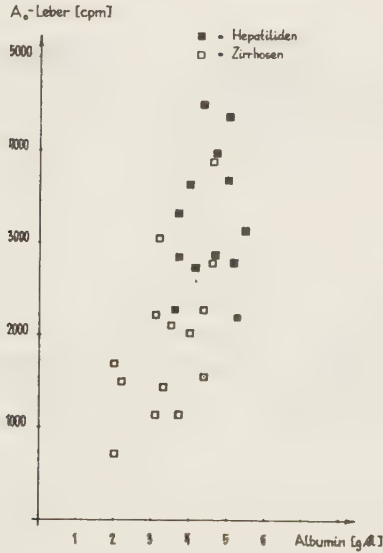
1. Korrelationsverhältnisse

Die vor der Durchführung der Diskriminanzanalysen erstellte Korrekationsmatrix, in welche alle von uns untersuchten Parameter Eingang fanden, ergab folgende Beziehungen :

Die Variablen A_0 -Milz, λ -Milz und λ -Leber korrelierten mit keinem der in Tabelle 4 aufgeführten Laborparameter. Auch für A_0 -Leber fanden sich keine Korrelationen mit den in Tabelle 4 genannten Laboruntersuchungen, mit Ausnahme einer positiven Korrelation ($r > 0,388$; $p < 0,05$) mit dem Serumalbuminspiegel, welche sich sowohl in der Gruppe der Leberzirrhosen, als auch in der Gruppe der chronischen Hepatitiden nachweisen ließ.

Die Korrelation von A_0 -Leber mit dem Serumalbuminspiegel ist in Abb. 14 graphisch veranschaulicht.

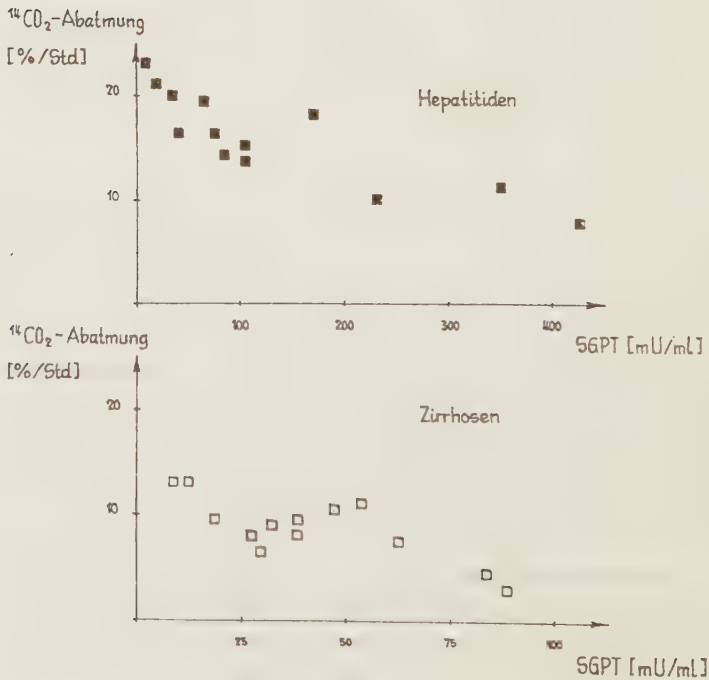
Abb. 14: Korrelation der Maximalaktivitäten A_0 -Leber mit den Albuminspiegeln im Serum



Auch für die prozentualen Veränderungen der Serumgallensäurenspiegel nach Testmahlzeit und die Resultate des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests konnten, wie bereits früher beschrieben (32, 58, 79, 81), keine signifikanten Korrelationen mit den üblichen laborchemischen Parametern der Tabelle 4 gefunden werden. Ausnahme bildet, gut vereinbar mit den Untersuchungen von Carlisle et al. 1979 (13) und Monroe et al. 1982 (66), die bei Patienten mit chronisch entzündlichen Lebererkrankungen eine enge Beziehung der $^{14}\text{CO}_2$ -Elimination zur histologisch erkennbaren entzündlich-nekrotisierenden

Krankheitaktivität aufzeigen, eine inverse Korrelation ($r > 0,388$; $p < 0,05$) der Atemtestergebnisse mit den Serumaktivitäten der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, die sich wiederum für beide Patientengruppen nachweisen ließ (Abb. 15).

Abb. 15: Inverse Korrelation der $^{14}\text{CO}_2$ -Elimination pro Std. mit den Serumaktivitäten der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum



Weder für die $^{14}\text{CO}_2$ -Elimination noch für die postprandialen Veränderungen der Gallensäurenspiegel im Serum konnten signifikante Korrelationen zu einem der Parameter des Leber-Uptake-Tests beobachtet werden.

2. Diskriminanzanalysen

Die erste Diskriminanzanalyse diente zur Identifikation des am besten zur Trennung der beiden Patientengruppen geeigneten Einzelparameters unter den fünf Variablen (A_0 -Leber, A_0 -Milz, λ -Leber, λ -Milz, Milz/Leber-Index) des Leber-Uptake-Tests.

Wie bereits die nur geringfügigen Mittelwertsdifferenzen in den Einzeldarstellungen der Ergebnisse für A_0 -Milz und der Uptake-Konstanten λ der beiden Organe in den Abbildungen 6, 7 und 8 vermuten lassen, ist offenbar die Bestimmung der Aktivitätsmaxima über der Milz sowie der Geschwindigkeiten der Kolloidspeicherung zur Unterscheidung der beiden Erkrankungen nur wenig hilfreich.

In Übereinstimmung hiermit zeigte die erste Diskriminanzanalyse, daß unter den genannten Parametern ausschließlich A_0 -Leber zur Trennung der beiden Patientengruppen geeignet ist. Tabelle 5 zeigt die für die jeweiligen Parameter ermittelten Diskriminanzindizes.

Tabelle 5: Diskriminanzindizes für die Parameter des Leber-Uptake-Tests

Parameter	Diskriminanzindex
A_0 -Leber	19,020
A_0 -Milz	0,140
λ -Leber	9,201
λ -Milz	0,451
Milz/Leber-Index	4,072

Die anschließend erstellte Klassifikationsmatrix zeigte bei alleiniger Verwendung von A_0 -Leber, wie bereits in Abb. 3 erkennbar, die in Tabelle 6 zusammengefaßten Ergebnisse.

Tabelle 6: Klassifikationsmatrix unter ausschließlicher Berücksichtigung von A_0 -Leber

Histologische Gruppe	Prozent korrekt klassifiziert	Klassifikation	
		Chronische Hepatitiden	Leberzirrhosen
Chronische Hepatitiden	92,2	12	1
Leberzirrhosen	84,6	2	11
Insgesamt	88,4		

Somit ergibt sich für den Einzelparameter A_0 -Leber eine diagnostische Treffsicherheit von insgesamt 88,4 %. Bei nur drei Fehldiagnosen werden 92,2 % aller chronischen Hepatitiden und 84,6 % aller kompensierten Leberzirrhosen erkannt.

In einer zweiten Diskriminanzanalyse wurde die diagnostische Aussagekraft des Leber-Uptake-Tests im Vergleich zu den ebenfalls neueren, quantitativen Leberfunktionsprüfungen des ^{14}C -Aminopyrin-Atemtests und der prozentualen postprandialen Veränderungen der Gallensäurenspiegel im Serum sowie zu den herkömmlichen Laboruntersuchungen überprüft.

Wiederum wurden die Parameter A_0 -Leber, A_0 -Milz, λ -Leber, λ -Milz und die Milz/Leber-Indizes einbezogen, daneben die Resultate des Atemtests, die prozentualen Veränderungen der Serumgallensäurenspiegel nach Testmahlzeit sowie die in Tabelle 4 aufgeführten Standardlaborparameter.

Tabelle 7 zeigt die in der zweiten Diskriminanzanalyse ermittelten Diskriminanzindizes für alle untersuchten diagnostischen Parameter.

Tabelle 7: Diskriminanzindizes in abnehmender Wertigkeit für alle untersuchten diagnostischen Parameter

Parameter	Diskriminanzindex
Cholinesterase	21,346
$^{14}\text{CO}_2$ -Elimination	20,771
A_O -Leber	19,958
Serumalbumin	13,346
Prothrombin Zeit	10,770
Gesamtbilirubin	10,757
Alkalische Phosphatase	9,398
λ -Leber	9,207
Milz/Leber-Index	4,072
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	1,966
γ -Globuline	1,648
γ -Glutamyltransferase	1,622
A_O -Milz	0,451
λ -Milz	0,140
Prozentuale Veränderungen der Serumgallensäurenspiegel	0,006

Unter den eingebrachten 15 diagnostischen Variablen erwiesen sich somit in abnehmender Wertigkeit: 1. die Cholinesterase im Serum, 2. das Atemtestresultat, 3. A_O über dem rechten Leberlappen, 4. der Serumalbuminspiegel als diejenigen Einzelparameter mit der besten mathematischen Trennfunktion.

Wiederum wurde A_0 -Leber als aussagekräftigste Variable des Leber-Uptake-Tests identifiziert. Sie liegt in ihrer Diskriminationsfähigkeit, wie die beigefügten Diskriminanzindizes in Tabelle 7 erkennen lassen, nur geringfügig unter der der Cholinesterase und der der $^{14}\text{CO}_2$ -Elimination. Die Ergebnisse der zweiten Klassifikationsmatrix unter gleichzeitiger Berücksichtigung dieser vier diagnostischen Merkmale sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8: Klassifikationsmatrix unter gleichzeitiger Berücksichtigung der vier diagnostischen Merkmale Serumcholinesterase, Atemtestresultat, A_0 -Leber und Albumingehalt des Serums

Histologische Gruppe	Prozent korrekt klassifiziert	Klassifikation	
		Chronische Hepatitiden	Leberzirrhosen
Chronische Hepatitiden	100,0	13	0
Leberzirrhosen	92,4	1	12
Insgesamt	96,2		

Somit ergibt sich unter ausschließlicher Betrachtung dieser vier diagnostischen Parameter bei nur einer Fehldiagnose eine korrekte Klassifikation von insgesamt 96,2 % aller untersuchten Patienten.

D. DISKUSSION

Wie sich aus den ersten klinischen Untersuchungen von Houston et al. 1980 (47) an einer vergleichbaren Patientenzahl von Leberzirrhotikern, jedoch einem wesentlich kleineren Krankengut von nur drei Patienten mit chronischen Hepatitiden vermuten ließ, erweist sich unter den Parametern des von uns durchgeführten Leber-Uptake-Tests die Größe A_0 -Leber, als Maß für die nach 15 Minuten maximal erreichte Kolloidspeicherung im Bereich des rechten Leberlappens, als gut geeignete Meßgröße zur nicht-invasiven Differenzierung zwischen chronischen Hepatitiden ohne zirrhotischen Organumbau einerseits und kompensierten Leberzirrhosen andererseits. Immerhin gelang bei ausschließlicher Betrachtung dieses diagnostischen Parameters eine korrekte Zuordnung von insgesamt 88,4 % aller von uns untersuchten Patienten zu ihrer histologisch gestellten Diagnose. Während sich mit Hilfe von A_0 -Leber innerhalb der Gruppe der chronischen Hepatitiden keine Trennung der chronisch persistierenden von den chronisch aktiven Erkrankungsformen erreichen läßt, erscheint bei den Leberzirrhosen eine Unterscheidung der alkoholbedingten Erkrankungen von den posthepatitischen Formen als durchaus wahrscheinlich.

Hingegen eignen sich Parameter der Speicherdynamik, wie λ -Leber, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Houston et al. (47), und der von uns bestimmte Parameter λ -Milz, sowie die Messung der Maximalaktivitäten über der Milz bei unserem Patientengut offenbar nicht als Differenzierungsmerkmale.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß die Bestimmung des Milz/Leber-Index, bislang immer wieder als einer der aussagekräftigsten Parameter der statischen Leberszintigraphie angesprochen (14, 17, 36, 53, 70, 102), sowie beim Vorliegen von Werten im "kritischen Bereich" über 1,0 als sensib-

les Merkmal für das Vorliegen einer Leberzirrhose bezeichnet (29, 65, 98), keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen ergab:

Keiner der von uns untersuchten Patienten weist, wie in Abb. 9 ersichtlich, eine stärkere Verschiebung des gemessenen Aktivitätsverhältnisses von Leber und Milz zugunsten der Milz auf, sodaß ein Milz/Leber-Index von über 1,0 erreicht würde. Selbst die niedrigsten bislang in der Literatur genannten "kritischen" Werte von 0,7 (22) bzw. 0,9 (89, 96) wurden nur bei zwei (bzw. einem) Patienten aus der Zirrhosegruppe erreicht.

Die Ursachen hierfür liegen einerseits in der schon eingangs erwähnten, nicht durch Messung der Aktivität, sondern durch optische Bewertung bestimmten Speicherungsintensität der Milz (14, 17, 29, 53, 65, 70, 98), andererseits wurden die Ergebnisse der oben genannten Studien (17, 22, 29, 36, 53, 70, 102) nicht wie in unserem Fall ausschließlich an kompensierten Leberzirrhosen gewonnen.

Eine signifikante Verschiebung des Milz/Leber-Index zugunsten der Milz kann daher allenfalls als Merkmal der dekompenzierten Leberzirrhose angesprochen werden, erweist sich jedoch als ungeeignet zur Erkennung der kompensierten Zirrhose.

Die hohe diagnostische Treffsicherheit des Einzelparameters A_0 -Leber bei der Differenzierung zwischen chronischen Virushepatitiden und kompensierten Leberzirrhosen läßt sich bei Betrachtung der am Zustandekommen dieser Größe beteiligten Einflußfaktoren verständlich machen:

Neben einer verringerten Kupfferzellmasse, die bei Leberzirrhosekranken mit fortgeschrittener Schrumpfung des Organs als Ursache der gegenüber den chronischen Hepatitiden erniedrigten Aktivitätsmaxima zu bedenken ist, sind als wesentliche

Determinanten der beobachteten Aktivitätsdifferenzen zwischen beiden Patientengruppen Unterschiede in der Leberdurchblutung und in dem perfusionsunabhängigen Aktivitätszustand der einzelnen Kupfferzellen zu nennen (9, 33).

Über die ausgesprochen komplizierten Durchblutungsverhältnisse der zirrhotisch umstrukturierten Leber sind, seit den ersten Versuchen von Bradley et al. 1945 (10), die Leberdurchblutung beim Menschen mit Hilfe des Fickschen Prinzips zu bestimmen, zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, deren Resultate sich wie folgt zusammenfassen lassen (16):

Bei der Betrachtung der Zirkulationsverhältnisse der zirrhotischen Leber empfiehlt sich eine Unterscheidung zwischen der Lebergesamtdurchblutung (d.h. derjenigen Blutmenge, welche die Leber über die Pfortader und die A.hepatica pro Zeiteinheit perfundiert) und der Lebereffektivdurchblutung (d.h. desjenigen Anteils am Gesamtblutfluß, der die Sinusoide der Leberläppchen durchströmt und damit den Hepatozyten und den für unsere Betrachtungen relevanten Kupfferzellen zugänglich ist).

Die beim Leberzirrhotiker in einer Vielzahl von Studien mittels hepatozytären (11) und retikuloendothelialen (80, 93) Kolloidclearancetechniken sowie Indikatorverdünnungsmethoden (12) nachgewiesene Herabsetzung der Lebergesamtdurchblutung wird auf eine Verminderung des portalen Einstroms durch das Vorhandensein zahlreicher extrahepatisch gelegener portosystemischer Umgehungskreisläufe zurückgeführt (16, 43).

Angeregt durch die angiographischen Befunde von Bosniak et al. 1966 (7), die insbesondere in frühen Erkrankungsstadien ein verstärktes arterielles Vaskularisationsmuster des Organs als morphologischen Hinweis auf eine gesteigerte arterielle Perfusion aufzeigten, wurde in den letzten Jahren immer wieder über Fälle von Leberzirrhose berichtet, bei denen es, bedingt durch eine auf Kompensation des verringerten Pfortader-

einstroms gerichtete, relative Zunahme des arteriellen Anteils der Leberperfusion, von 20 - 25 % beim Gesunden (25) und mehr als 50 % (16) bei der Leberzirrhose, zu keiner oder einer allenfalls geringfügigen Verminderung der Lebergesamtdurchblutung kommt (49). Jedoch ist auch für diese arteriell kompensierten Zirrhosestadien eine Reduktion der effektiven Leberdurchblutung nachgewiesen (16, 49).

Seit den pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Popper et al. 1952 (73) sind intrahepatisch gelegene venovenöse und arteriovenöse Kurzschlußverbindungen in der zirrhotisch umgebauten Leber bekannt. Ihre funktionelle Wirksamkeit wurde mehrfach mit szintigraphischen Techniken nachgewiesen (52, 92), und quantifizierenden Radioisotopenstudien von Gross et al. 1975 (38) an histologisch gesicherten Patienten mit Leberzirrhose zufolge, reduzieren diese intrahepatischen Umgehungskreisläufe die Lebergesamtdurchblutung im Mittel um 22 (4 - 66) %. Außerdem fanden Prinzmetal et al. (74) pathologisch-anatomisch in fortgeschrittenen Zirrhosestadien cavernös gebaute intrahepatische arteriovenöse Gefäßverbindungen, die nach Ansicht der Autoren über eine retrograde Perfusion der Pfortader zu einem teilweisen Übertritt des Blutes aus der A.hepatica in extrahepatische portocavale Umgehungskreisläufe führen können. Allerdings stehen bislang noch quantitative Angaben zur Häufigkeit und zur hämodynamischen Wirksamkeit derartiger Befunde aus.

Über die Perfusionsverhältnisse der Leber bei chronischen Virushepatitiden hingegen liegen im Vergleich zu der Fülle von Studien bei der Leberzirrhose zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenige Untersuchungen vor.

Die Clearancestudien mit ^{131}J markiertem Humanalbumin von Cooksley et al. 1973 (19) und Fuji et al. 1982 (31) an Patien-

ten mit chronisch aktiven und chronisch persistierenden Erkrankungsformen haben jedoch gezeigt, daß offenbar sowohl die Lebergesamtdurchblutung als auch die effektive Leberperfusion nicht oder allenfalls geringgradig gegenüber Lebergesunden vermindert sind.

Demnach ließen sich die bei unseren Patienten mit chronischen Hepatitiden im Vergleich zu den Zirrhosekranken beobachteten stärkeren Aktivitätsmaxima über dem rechten Leberlappen zum einen durch einen ungestörten, also nicht durch intra- und extrahepatische Umgehungskreisläufe eingeschränkten, Kolloidtransport in die Lappchensinusoiden zu den phagozytierenden Kupfferzellen erklären.

Wenn auch wahrscheinlich nicht so bedeutsam, sind zum anderen auch Unterschiede im perfusionsunabhängigen Aktivitätszustand der Kupfferzellen als Ursachen möglich (9, 33).

Korrelierend mit dem bekannten morphologischen Phänomen der Kupfferzellhyperplasie bei chronischen Virushepatitiden (2), wiesen Paumgartner et al. 1967 (72) in Radioisotopenstudien bei diesen Erkrankungen eine gegenüber Lebergesunden gesteigerte retikuloendotheliale Phagozytosekapazität nach. Ein stimulierender Effekt der kontinuierlich oder schubweise erfolgenden Freisetzung von autologem Material nekrotischer Hepatozyten wird in diesem Zusammenhang diskutiert (21, 50). Die Studien von Cookley et al. 1973 (19) und Wardle et al. 1980 (95) an Patienten mit chronisch aktiven und chronisch persistierenden Hepatitiden bestätigten diesen Befund und konnten durch den oben genannten Nachweis normaler Perfusionsverhältnisse eine durchblutungsunabhängig gesteigerte Phagozytoseaktivität des RES bei chronischen Hepatitiden aufzeigen.

Bei den Leberzirrhosen hingegen sind endotoxininduzierte Hemmungen der Kupfferzellfunktion beschrieben worden (3, 77). Bei den alkoholischen Formen konnte die Arbeitsgruppe um Nolan im Tierexperiment alkoholbedingte Verminderungen der Phagozytoseleistung nachweisen (1, 68, 69), die sich auch in den bereits erwähnten klinischen Studien von Cooksley et al. (19) und Wardle et al. (95) bestätigen ließen.

Gut vereinbar mit diesen Befunden wäre daher die Tatsache, daß auch bei unserem Patientengut die niedrigsten Aktivitätsmaxima über dem rechten Leberlappen innerhalb der Zirrhosegruppe (siehe Abb. 3, Pat. Nr. 24, 12, 32, 19, 13) bei alkoholischen Zirrhoseformen beobachtet wurden. Bei diesen Patienten könnte neben einer zirkulatorisch begründbaren Verminderung der Kolloidaufnahme eine zusätzliche alkoholbedingte Einschränkung der Kupfferzellfunktion als Ursache der besonders niedrigen Aktivitätsmaxima in Betracht gezogen werden.

Andererseits käme für die beiden Fälle mit "hepatitis-ähnlichen" Maximalaktivitäten aus der Zirrhosegruppe (siehe Abb. 3, Pat. Nr. 28 und 34) ein Überwiegen der beschriebenen Aktivierung der Kupfferzellen durch den ausgesprochen floriden Entzündungsprozeß bei gleichzeitig, möglicherweise durch den kurzen Krankheitsverlauf, nur geringgradig gestörten Perfusionsverhältnissen als Erklärung in Betracht.

Was die klinischen Anwendungsmöglichkeiten einer nicht-invasiven, quantitativen Leberfunktionsprüfung wie des Leber-Uptake-Tests anbelangt, so kann das Verfahren natürlich nicht dazu dienen, die in der Diagnostik der chronischen Virushepatitiden und Leberzirrhosen unverzichtbare Gewinnung der Histologie zu ersetzen.

Die an unserem Patientengut beobachtete hohe diagnostische

Treffsicherheit bei der Erkennung früher, kompensierter Leberzirrhosestadien läßt jedoch den Leber-Uptake-Test, analog den von Carlisle (13) und Monroe (66) angegebenen Empfehlungen für den Aminopyrin-Atemtest, als geeignetes Verfahren zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit histologisch gesicherten chronisch aktiven Hepatitiden erscheinen. Bei Patienten mit chronischen Hepatitiden, bei denen Gerinnungsstörungen die wiederholte Gewinnung von Biopsiematerial erschweren, können mit dem Leber-Uptake-Test Hinweise auf das Vorliegen eines zirrhotischen Organumbaus gewonnen werden.

Da sich die nur mit größerem methodischen Aufwand zu ermittelnden Parameter des Uptake-Tests, die Aufnahme-Raten λ -Leber und λ -Milz, nicht als geeignete Merkmale zur Differenzierung der chronischen Virushepatitis von der kompensierten Leberzirrhose erweisen konnten, ist die Bestimmung der Maximalaktivität A_0 über dem rechten Leberlappen bei vergleichbarer diagnostischer Treffsicherheit gegenüber dem ^{14}C -Aminopyrin-Atemtest als wesentlich einfacher und schneller durchführbares Verfahren anzusehen.

Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß der Leber-Uptake-Test mit einer Strahlenbelastung des Patienten verbunden ist, die seine Anwendung bei Schwangeren und Kindern verbietet und eine sorgfältige Indikationsstellung verlangt. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronischen Virushepatitiden zunächst einfache laborchemische Untersuchungen, wie die Bestimmung der Cholinesterase und des Serumalbuminspiegels im Vordergrund stehen und erst Veränderungen dieser klassischen hepatozellulären Syntheseparameter als Kriterien für die Durchführung des Leber-Uptake-Tests herangezogen werden sollten.

E. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1. Die Bestimmung des Parameters A_0 -Leber, Ausdruck der 15 Minuten nach intravenöser Verabreichung von durchschnittlich 2,0 uCi ^{99m}Tc -Schwefelkolloid gemessenen Aktivitätsanreicherung über dem rechten Leberlappen, erweist sich durch die kombinierte Erfassung zirkulatorisch sowie funktionell bedingter Unterschiede der Kupfferzell-Leistung als einfaches, nicht-invasives Verfahren zur Differenzierung chronischer Virushepatitiden ohne zirrhotischen Organumbau von kompensierten Leberzirrhosen. Die diagnostische Treffsicherheit zur Differenzierung der chronischen Virushepatitis von der kompensierten Zirrhose beträgt für A_0 -Leber 88 %.
2. Das untersuchte Verfahren erlaubt keine Unterscheidung zwischen chronisch aktiven und chronisch persistierenden Formen der Virushepatitis, jedoch ist bei Leberzirrhose A_0 -Leber bei posthepatitischen Formen im Durchschnitt deutlich höher als bei alkoholischen Formen, wobei hier Überlappungen zu beobachten sind.
3. Durch Kombination mit anderen diagnostischen Verfahren, insbesondere der Bestimmung klassischer hepatozellulärer Syntheseparameter, wie der Cholinesterase und des Albuminspiegels im Serum, sowie dem ^{14}C -Aminopyrin-Atemtest, läßt sich die diagnostische Treffsicherheit von A_0 -Leber auf 96 % erhöhen.
4. Die Untersuchung der Dynamik der Kolloidspeicherung durch die Bestimmung der Uptake-Raten von Leber und Milz bringt

keine zusätzliche Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit.

Damit erfährt der Leber-Uptake-Test eine bedeutende Vereinfachung und reduziert sich auf die Applikation einer standardisierten Kolloidmenge und die einmalige Messung der Maximalaktivität über dem rechten Leberlappen nach 15 Minuten.

5. Der Milz/Leber-Index erwies sich im studierten Patientengut entgegen anderer Angaben als ein völlig ungeeignetes Merkmal zur Differenzierung der kompensierten Leberzirrhose von chronischen Virushepatitiden.
6. Aufgrund der hohen diagnostischen Treffsicherheit bei der Erkennung früher, kompensierter Zirrhosestadien kann der Leber-Uptake-Test zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronisch aktiven Virushepatitiden empfohlen werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Ali M.V., Nolan J.P.: Alcohol induced depression of reticuloendothelial function in the rat. J.Lab.Clin.Med. 70: 295-301 (1967).
- 2 Anderson W.A.D., Kissane J.M.(Hrsg.): Pathology of viral hepatitis. Pathology Vol.2,7th. ed.: 1333-1353, Mosby-Company St.Louis (1977).
- 3 Benacerraf B.,Sebestyen M.N.: Effect of bacterial endotoxins on the reticuloendothelial system. Fed.Proc.16: 860-867 (1957).
- 4 Biozzi G.,Stiffel C.: The physiopathology of the reticuloendothelial cells of the liver and spleen. Ed.: H.Poper, F.Schaffner. Grune & Stratton, New York-London, S.166 (1965).
- 5 Bircher J., Küpfer A., Gikalov I., Preisig R.: Aminopyrine demethylation measured by breath analysis in cirrhosis. Clin. Pharmacol. Ther. 20: 484-492 (1976).
- 6 Bondestam S., Lähde S., Annala R., Aantaa K., Perttala Y.: Scintigraphy and sonography in the investigation of liver metastases. Diagn. Imag. 49: 339-342 (1980).
- 7 Bosniak M.A., Phanthumachinda P.: Value of arteriography in the study of hepatic disease. Am. J.Surg. 112: 348-355 (1966).
- 8 Bradfield J.W.B.: Control of spillover.The importance of kupffer-cell function in clinical medicine. Lancet II: 883-885 (1974).
- 9 Bradfield J.W.B.: Can we measure kupffer cell function in man? The reticuloendothelial system and the pathogenesis of liver disease, ed. H.Liehr, M.Grün, Elsevier/North-Holland Biomedical Press: S.309-316 (1980).
- 10 Bradley S.E., Ingelfinger F.J., Bradley G.P., Curry J.J.: The estimation of hepatic blood flow in man. J.Clin.Invest. 24: 890-897 (1945).

- 11 Caesar J., Shaldon S., Chiandussi L., Sherlock S.: The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of liver function. Clin. Sci. 21: 43-48 (1961).
- 12 Caesar J., Barber K.M., Barona E., Sherlock S.: The estimation of portal-systemic collateral flow in man using intrasplenic injection of radioactive indicator. Clin. Sci. 23: 77-84 (1962).
- 13 Carlisle R., Galambos J.T., Warren W.D.: Progress toward quantitation of liver function. Gastroenterology 78, 184 (1979).
- 14 Castell D.O., Johnson R.B.: The ^{198}Au liver scan. An index of portal-systemic collateral circulation in chronic liver disease. N.Engl.J.Med. 275: 188-192 (1966).
- 15 Christie J.H., MacIntyre W.J., Crespo G.G., Koch-Weser D.: Radioisotope scanning in hepatic cirrhosis. Radiology 81: 455-469 (1963).
- 16 Christie J.H., Chaudhuri T.K.: Measurement of hepatic blood flow. Sem.Nuc.Med.2: 97-107 (1972).
- 17 Cohen M. B.: Cirrhosis and the hepatic photoscan. Radiology 93: 1139-1144 (1969).
- 18 Conn H.O.: Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. Dig. Dis. 22: 541-550 (1977).
- 19 Cooksley W.G.E., Powell L.W., Halliday J.W.: Reticulo-endothelial phagocytic function in human liver disease and its relationship to haemolysis. Br.J.Haematol.25: 144-163 (1973).
- 20 Covington E.E.: Pitfalls in liver photoscans. Am.J.Roentgenol 109: 745-748 (1970).
- 21 Dobson E.L.: Factors controlling phagocytosis. Physiopathology of the reticuloendothelial system. Ed.: B.N.Halpern, Springfield C.C.Thomas S.80-114 (1957).

- 22 Eddleston A.L.W.F., Blendis L.M., Osborn S.B., Williams R.: Significance of increased splenic uptake on liver scintiscanning. *Gut* 10: 711-716 (1969).
- 23 Eisenburg J.: Synthese der Gallensäuren. In: Gauer/Kramer/Jung, *Physiologie des Menschen* Bd. 9, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 2. Aufl.: S.28-31 (1978).
- 24 Eisenburg J.: Bindegewebe der Leber (Stroma). In: Gauer/Kramer/Jung, *Physiologie des Menschen* Bd. 9, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 2.Aufl.: S.10-11 (1978).
- 25 Eisenburg J.: Anatomie der Lebergefäße. In: Gauer/Kramer/Jung, *Physiologie des Menschen* Bd.9, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 2.Aufl.: S.7-10 (1978).
- 26 Ernster L., Orrenius S.: Substrate induced synthesis of the hydroxylating enzyme system of liver microsomes. *Fed. Proc.* 24: 1190-1199 (1965).
- 27 Fausa O., Gjone E.: Serum bile acid concentration in patients with liver disease. *Scand. J. Gastroent.*: 11 537-543 (1976)
- 28 Fee D.A., Fedoruk S.O.: Clinical value of liver photo-scanning. *N.Engl.J.Med.*262: 123-125 (1960).
- 29 Fernandez J.P., O'Rourke R.A., Cooper J.N., Ewy G.A., Mullen J.C.: The extrahepatic uptake of ^{198}Au as an index of portal hypertension. *Dig.Dis.*15: S.883-893 (1970)
- 30 Friedell H.L., MacIntyre W.J., Rejali A.M.: A method for the visualization of the configuration and structure of the liver. *Am.J.Roentgenol.*77: 455-470 (1957).
- 31 Fujii M., Uchino H.: Measurement of hepatic volume and effective blood flow with radioactive colloids: evaluation of development in liver diseases. *Hepato-gastroenterol.* 29: 101 (1982).
- 32 Galizzi J., Long R.G., Billing B.H., Sherlock S.: Assessment of the (^{14}C) aminopyrine breath test in liver disease. *Gut* 19: 40-45 (1978).
- 33 George E.A., Hendershott L.R., Klos D.J., Donati R.M.: Mechanism of hepatic extraction of gelatinized $^{99\text{m}}$

- Technetium sulfur colloid. Eur.J.Nucl.Med.5: 241-245 (1980).
- 34 Geslien G.E., Pinsky S.M., Poth R.K., Johnson M.C.: The sensitivity and specificity of 99m Tc-sulfur colloid liver imaging in diffuse hepatocellular disease. Radiology 118: 115-119 (1976).
 - 35 Gilmore J.T., Hofmann A.F.: Altered drug metabolism and elevated serum bile acids in liver disease: a unified pharmacokinetic explanation. Gastroenterology 78: 177-178 (1980).
 - 36 Gourgoutis G.D., Das G., Lindsay N.: Splenic uptake of 99m Technetium sulphur colloid as an index of portal hypertension. Am.J.Gastroenterol.57: 435-442 (1972).
 - 37 Grandjean E.M., Paumgartner G., Preisig R.: Die Gallensäurenkonzentration im Serum nach einer Testmahlzeit bei hepatobiliären Erkrankungen. Ein Vergleich mit quantitativen Tests der Leberfunktion. Schweiz.med.Wschr.109: 1280-1284 (1979).
 - 38 Gross G., Perrier C.V.: Intrahepatic portasystemic shunting in cirrhotic patients. New Engl.J.Med.293: 1046-1047 (1975).
 - 39 Gruschka A., Galambos J.T.: Clinical value of liver scans. Am.J.Gastroenterol.70: 61-65 (1978).
 - 40 Harper P.V., Lathrop K.A., Jiminez F., Fink R., Gottschalk A.: Technetium 99m as a scanning agent. Radiology 85: 101-109 (1965).
 - 41 Hepner G.W., Vesell E.S.: Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of 14C aminopyrine. Ann.Intern.Med.83: 632-638 (1975).
 - 42 Hepner G.W., Vesell E.S.: Assessment of aminopyrine metabolism in man by breath analysis after oral administration of 14C aminopyrine. Effects of phenobarbital, disulfiram and portal cirrhosis. New Engl.J.Med.291: 1384-1388 (1974).
 - 43 Hoevels J., Lunderquist A., Tylen U., Simert G.: Portosystemic collaterals in cirrhosis of the liver. Acta Radiol. Diag.20: 865-877 (1979).

- 44 Hofmann A.F.: The aminopyrine demethylation breath test and the serum bile acid level: nominated but not yet elected to join the common liver tests. *Hepatology* 2: 512-517 (1982).
- 45 Holland W.W., Whitehead T.P.: Value of new laboratory tests in diagnosis and treatment. *Lancet* II: 391-394 (1974).
- 46 Hopf U., Ramadori G.: Physiologie und Pathophysiologie des retikuloendothelialen Systems der Leber. *Leber Magen Darm* 10: 277-283 (1980).
- 47 Houston A.S., Macleod M.A.: Processing of liver dynamic studies with technetium-labelled sulphur colloid. *Br.J. Radiol.* 53: 87-92 (1980).
- 48 Iber F.L., Bowman M.A., Krause S.L.: Two differences in aminopyrine breath test due to alcoholism. *Gastroenterology* 73: 1227 (1977).
- 49 Iio M., Yamada H., Kitani K., Sasaki Y.: Liver cirrhosis and idiopathic portal hypertension. In: *Nuclear Hepatology. Clinical and physiological aspects of liver disease by radioisotopes*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Igaku Shoin Ltd., Tokyo: S.79-95 (1974).
- 50 Kaplan J.E.: Physiological and pathophysiological factors determining phagocytosis. In: *The reticuloendothelial system and the pathogenesis of liver disease*, ed. H. Liehr, M. Grün, Elsevier/North-Holland Biomedical Press: S.55-67 (1980).
- 51 Kent G., Gay S., Inouye T., Bahu R., Minik O.T., Popper H.: Vitamin A containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 73: 3719 (1976).
- 52 Kitani K.: Diagnostic device for intra- and extrahepatic shunts by the use of ¹³¹I MAA (macroaggregated albumin.). *Tokyo J.Med.Sci.* 75: 99-103 (1967).
- 53 Klein W.W., Pavek P., Passath A., Leb G., Heschl R.: Das Szintigramm bei diffusen Lebererkrankungen mit portalem Hochdruck. *Wien.Med.Wschr.* 6: 81-87 (1973).

- 54 Klion F.M., Rudavsky A.Z.: False-positive liver scans in patients with alcoholic liver disease. *Ann.Intern.Med.*69: 283-291 (1968).
- 55 La Russo N.F., Korman M.G., Hoffman N.E., Hofmann A.F.: Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids. *New Engl.J.Med.*291: 689-692 (1974).
- 56 La Russo N.F., Hoffman N.E., Korman M.G., Hofmann A.F., Cawen A.E.: Determinants of fasting and postprandial serum bile acid levels in healthy man. *Dig.Dis.*23: 385-391 (1978).
- 57 Leevy G.M., Sherlock S., Popper H. (Hrsg.): Diseases of the liver and biliary tract: Standardisation of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology. *Forgarty International Center Proceedings No.22.*, DHEW Publication No.(NIH): 76-725. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. (1976).
- 58 Lewis K.O., Nicholson G., Lance P., Paton A.: Amino-pyrene breath test in alcoholic liver disease and in patients on enzyme-inducing drugs. *J.Clin.Path.*30: 1040-1043 (1977).
- 59 Liehr H.: Die Antigen-Clearance-Funktion der Leber. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 16: 640-644 (1978).
- 60 Liehr H., Grün M.: Endotoxine und RES-Funktion in der Pathogenese von Lebererkrankungen. *Internist* 17: 122-128 (1976).
- 61 Lunia S., Parthasarathy K.L., Bakshi S., Bender M.A.: An evaluation of 99m Tc-sulfur colloid liver scintiscans and their usefulness in metastatic workup: A review of 1,424 studies. *J.Nucl.Med.*16: 62-65 (1974).
- 62 McAfee J.G., Ause R.G., Wagner H.N.: Diagnostic value of scintillation scanning of the liver. Follow-up of 1,000 studies. *Arch.Intern.Med.*116: 95-110 (1965).
- 63 Miguet J.P., Vuitton D., Thebault-Lucas A., Joanne C., Dhumeaux D.: Spironolactone and enzyme induction in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 78: 996-1000 (1980).

- 64 Miller J., Diffey B.L., Fleming J.S.: Measurement of colloid clearance rate as an adjunct to static liver imaging. *Eur.J.Nucl.Med.*4: 1-5 (1979).
- 65 Milette B., Chartrand R., Lavoie P., Viallet A.: The extrahepatic uptake of radioactive colloidal gold in cirrhotic patients as an index of liver function and portal hypertension. *Dig.Dis.*18: 719-728 (1973).
- 66 Monroe P.S., Baker A.L., Schneider J.F., Krager P.S., Klein P.D., Schoeller D.: The aminopyrine breath test and serum bile acids reflect histologic severity in chronic hepatitis. *Hepatology* 2: 317-322 (1982).
- 67 Moreno A.H., Burchell A.R., Rousselot L.M., Panke W.F., Slafsky F.S., Burke J.H.: Portal blood flow in cirrhosis of the liver. *J.Clin.Invest.*46: 436-445 (1967).
- 68 Nolan J.P.: The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology* 69: 1346-1356 (1975).
- 69 Nolan J.P.: Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury. *Hepatology* 1: 458-465 (1981).
- 70 Nuic M., Otto P.: Der Wert der Leberszintigraphie für die Verlaufsbeobachtung chronischer Lebererkrankungen. *Dtsch. med.Wschr.*96: 1297-1301 (1971).
- 71 Pare P., Hoefs J.C., Astracavi M.: Determinants of serum bile acids in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 81: 959-964 (1981).
- 72 Paumgartner G., Longueville J., Leevy C.M.: Determinants of phagocytosis in liver injury. *Liver Research: Transactions of the IIIrd international symposium of the International Association for the Study of the Liver.* Tijdschrift voor Gastroenterologie - Antwerpen: S. 469 (1967).
- 73 Popper H., Elias H., Petty D.E.: Vascular pattern of the cirrhotic liver. *Am.J.Clin.Path.*22: 717-729 (1952).
- 74 Prinzmetal M., Ornitz E.M., Simkin B., Bergman H.C.: Arteriovenous anastomoses in liver, spleen and lungs. *Am. J.Physiol.*152: 48-52 (1948).

- 75 Puurunen J., Pelkonen O.: Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat. Eur.J.Pharmacol.55: 335-336 (1979).
- 76 Rothschild M.A., Rosenthal S.: Are hepatic scans over-used? Dig.Dis.21: 655-659 (1976).
- 77 Ruggiero G., Utili R., Andreana A.: Clearance of viable Salmonella strains by the isolated perfused liver. J.Reticuloendothelial Soc. 21: 79-88 (1977).
- 78 Saba T.M.: Physiology and physiopathology of the reticuloendothelial system. Arch.Intern.Med.126: 1031-1052 (1970).
- 79 Saunders J.B., Lewis K.O., Paton A.: Early diagnosis of alcoholic cirrhosis by the aminopyrine breath test. Gastroenterology 79: 112-114 (1980).
- 80 Schmitt W.: Die quantitative Bestimmung der Leberdurchblutung mit radioaktivem kolloidalem Chromophosphat 32 P beim Gesunden und Leberkranken. Fortschr.Med.82: 351-353 (1964).
- 81 Schneider J.F., Baker A.L., Haines N.W., Hatfield G.J.L.: Aminopyrine-N-demethylation: a prognostic test of liver function in patients with alcoholic liver disease. Gastroenterology 79: 1145-1150 (1980).
- 82 Simmonds W.J., Korman M.G., Vay L.W., Hofmann A.F.: Radioimmunoassay of conjugated cholyl bile acids in serum. Gastroenterology 65: 705-711 (1973).
- 83 Shaldon S., Chianidussi L., Guevara L.: The estimation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat-denaturated serum albumin labelled with ^{131}I . J.Clin.Invest.40: 1346-1354 (1961).
- 84 Slinger B.H., Kusubow N., Winchell H.S.: Effects of exercise on human CO_2 - HCO_3^- kinetics. J.Nucl.Med.11: 716-718 (1970).
- 85 Solberg H.E.: Discriminant analysis in clinical chemistry. Scand.J.Clin.Lab.Invest.35: 705-712 (1975).

- 86 Solberg H.E., Skrede S., Blomhoff J.P.: Diagnosis of liver disease by laboratory results and discriminant analysis. Identification of best combinations of laboratory tests. Scand.J.clin.Lab.Invest.35: 713-721 (1975).
- 87 Soloway R.D.: Progress toward quantitation of liver function. Comment. Gastroenterology 78: 184 (1979).
- 88 Spenny J.G., Johnson B.J., Hirschowitz B.I., Mihos A.A., Gibson R.: An I¹²⁵J radioimmunoassay for primary conjugated bile salts. Gastroenterology 72: 305-311 (1977).
- 89 Thämmer R., Fischer E.J., Schulze K., Bormes J., Raddant R.: Korrelation des Milz-Leber-Index mit bioptisch gesicherten diffusen Lebererkrankungen. Deutscher Röntgenkongress 9.-11.April 1981 München.
- 90 Treves S., Spencer R.P.: Liver and spleen scintigraphy in children. Sem.Nucl.Med.3: 55-68 (1973).
- 91 Triger D.R.: The liver as an immunological organ. Gastroenterology 71: 162-168 (1976).
- 92 Ueda H., Kitani K., Kameda H.: Detection of hepatic shunts by the use of I¹³¹J macroaggregated albumin. Gastroenterology 52: 480-485 (1967).
- 93 Vetter H., Falkner R., Neumayr A.: The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects. J.Clin.Invest.33: 1594-1598 (1954).
- 94 Wagner H.N., McAfee J.G., Mozley J.M.: Diagnosis of liver disease by radioisotope scanning. Arch.Intern.Med.107: 324-334 (1960).
- 95 Wardle N., Anderson A., James O.: Kupffer cell phagocytosis in relation to BSP clearance in liver and inflammatory bowel diseases. Dig.Dis.Sci.25: 414-419 (1980).
- 96 Wasnich R., Globus G., Hayashi T., Vicher T., Yeh F.: Simple computer quantitation of spleen-to-liver ratios in the diagnosis of hepatocellular disease. J.Nucl.Med. 20: 149-154 (1979).

- 97 Wilkinson S.P., Canalese J., Williams R.: Consequences of kupffer cell failure in fulminant hepatic failure and cirrhosis: with particular reference to endotoxaemia. In: The reticuloendothelial system and the pathogenesis of liver disease, ed.H.Liehr, M.Grün, Elsevier/North-Holland Biomedical Press: S.337-340 (1980).
- 98 Wilson G.A., Keyes J.W.: The significance of the liver-spleen uptake ratio in liver scanning. J.Nucl.Med.15: 593-597 (1974).
- 99 Weber E.: Grundriß der biologischen Statistik. Diskriminanzanalyse. Gustav Fischer Verlag Stuttgart . New York, S.435-456 (1980).
- 100 Wisse E.J., Vant Noordende M., van der Meulen J., Daems W.T.: The pit-cell: description of a new type of cell occurring in rat liver sinusoids and peripheral blood. Cell.Tissue Res.173: 423-427 (1976).
- 101 Zilly W., Breimer D.D., Richter E.: Stimulation of drug metabolism by rifampicin in patients with cirrhosis or cholestasis measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance. Eur.J.Clin.Pharmacol.11: 287-289 (1977).
- 102 Zita G., Rieder H., Müller C.: Ein Beitrag zur Interpretation von leberszintigraphischen Befunden mit 99m Tc-Schwefelkolloid. Datenverarb.Med.2: 581-582 (1971).
- 103 Zwertz R., Koelz H.R., Haemmerli U.P., Benes J., Blum A.L.: Inhibition of hepatic demethylation of aminopyrine by oral contraceptive steroids in women. Eur.J. Clin.Invest.8: 27-30 (1978).

G. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. J. Eisenburg gilt mein Dank für die freundliche Überlassung der Promotionsarbeit.

Herrn Prof. Dr. U. Büll danke ich für seinen Rat und die freundliche Aufnahme als Gast in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums.

Herrn Dr. E. Moser möchte ich danken für die Einarbeitung in die szintigraphische Methode und seinen Beistand in nuklearmedizinischen Fragen.

Herrn Dr. P. Schüßler bin ich sehr verpflichtet für seine Hilfsbereitschaft und die freundliche Beratung und Betreuung während der gesamten Studie.

H. LEBENSLAUF

Am 7.5. 1958 wurde ich als Sohn des Vermessungsingenieurs Helmut Schmidt und seiner Ehefrau Johanna Lina, geb.Hoffmann, in Immenstadt i.Allgäu (Kreis Oberallgäu) geboren.

Von 1964 bis 1968 besuchte ich die Volksschule in Immenstadt, wechselte dann auf das Neusprachliche Gertrud-von-le-Fort-Gymnasium in Oberstdorf (Kreis Oberallgäu), wo ich 1977 das Abitur ablegte.

Im selben Jahr begann ich das Medizinstudium an der Ludwig Maximilians-Universität in München, bestand 1979 die Ärztliche Vorprüfung, 1980 den Ersten Abschnitt, 1982 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und werde im Herbst 1983 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegen.

